

Fachinformationen für Ärzte, Kliniken und Interessierte über Forschungsprojekte von *kinderherzen*

Analyse der myokardialen Funktionsreserve, des aortopulmonalen Kollateralfusses und des ventrikulo-arteriellen Couplings bei Patienten mit Fontan-Zirkulation mittels Belastungsuntersuchungen im Kardio-MRT

Belastungsuntersuchung mittels MRT Fahrrad-Ergometer bei Fontan-Patienten

Bei Fontan-Patienten ist die singuläre Herzkammer besonderen Belastungen ausgesetzt: sie muss als Systemventrikel die Blutzirkulation aufrechterhalten und muss gleichzeitig gegen abnorme Lastbedingungen „anpumpen“. Eine vermehrte Volumenbelastung besteht häufig durch aortopulmonale Kollateralen (APC), welche im Bereich der Aorta entspringen, in der Lungenstrombahn enden und funktionell einen Links-Rechts-Shunt darstellen.² Eine weitere Beanspruchung entsteht durch einen gesteigerten peripheren Widerstand (Nachlast), was zu einer beeinträchtigten Interaktion zwischen Herz und Gefäßsystem führt.^{3,4}

Der klinische Einfluss der Volumenbelastung durch APC sowie einer abnormen Nachlast auf den singulären Ventrikel im Langzeitverlauf nach Fontan-Operation ist aktuell allerdings noch unklar. Dies ist auch dadurch bedingt, dass bislang wenig über die Veränderungen dieser Parameter unter körperlicher Belastung bekannt ist.



Abbildung 1: Darstellung eines Studienteilnehmers auf der MRT-Untersuchungsliege. Die Füße sind hierbei am MRT-kompatiblen Fahrrad-Ergometer (Firma Lode, Niederlande) fixiert. Im Anschluss wird der Patient/Proband in die Bohrung des MRT-Scanners gefahren und beginnt mit einer kontinuierlichen Tretbewegung auf den Pedalen. Während der Belastung erfolgen dann in Echtzeit die MRT-Bildaufnahmen.

Wie effizient pumpt das halbe Herz?

Mithilfe des Konzepts des ventrikulo-arteriellen (V-A) Couplings kann analysiert werden, ob die Pumpfunktion der Herzkammer energetisch effizient ist.⁵ Das V-A Coupling ist definiert als Verhältnis aus systemarterieller Elastance E_a (vereint als Parameter die pulsatile und statische Komponente der Nachlast) und ventrikulärer Elastance E_{es} (entspricht der intrinsischen Myokardkontraktilität).

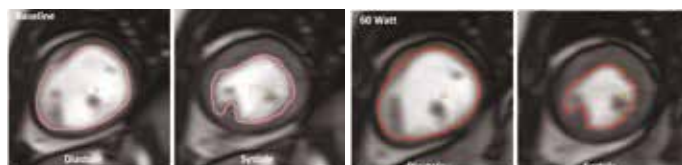


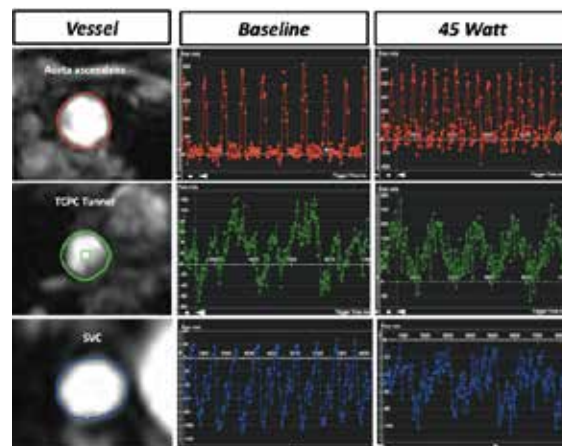
Abbildung 2: A Beispiel einer Ventrikelvolumetrie (in der kurzen Achse) mittels Echtzeit-MRT-Sequenz unter Ruhebedingungen (Baseline) sowie unter 60 Watt Belastung. In rot markiert ist die Endokardgrenze in End-Diastole und End-Systole. Anhand der Volumina können die Parameter E_a (Quotient aus end-systolischem Ventrikeldruck/ventrikulärem Schlagvolumen) und E_{es} (Quotient aus end-systolischem Ventrikeldruck/end-systolischem Ventrikelvolumen) berechnet werden. Als Maß für den end-systolischen Ventrikeldruck wurde der systolische Blutdruck am Oberarm $\times 0.9$ verwendet.

Kardiale MRT-Untersuchung auch unter körperlicher Belastung

Die kardiale MRT erlaubt eine zuverlässige Bestimmung der Größe und Funktion des singulären Ventrikels. Anhand der daraus erfassten Ventrikelvolumina kann folglich auch das V-A Coupling nicht-invasiv bestimmt werden.⁶ Außerdem können die Blutflüsse innerhalb des Fontan-Kreislaufs quantifiziert und damit der APC-Fluss berechnet werden. Mithilfe eines MRT-kompatiblen Fahrrad-Ergometers und spezieller Echtzeit-MRT-Sequenzen gelingt auch eine Messung unter körperlicher Belastung, d.h. während die Patienten kontinuierlich „in die Pedale treten“. (Abbildung 1 und 2)

Ziel des Projektes war, die Fontan-Hämodynamik unter körperlicher Belastung mittels MRT-kompatiblen Fahrrad-Ergometer zu untersuchen. Hierbei sollten insbesondere Veränderungen des APC-Flusses sowie des ventrikulo-arteriellen Couplings quantifiziert und mit einer Gruppe von gesunden Probanden verglichen werden.

Hierzu wurden 18 Fontan-Patienten (mittleres Alter 23 ± 4 Jahre) und 14 gesunde Probanden (mittleres Alter 24 ± 3 Jahre) im MRT des Kinderherzzentrums Gießen mittels MRT Fahrrad-Ergometer in Belastung untersucht. Das Untersuchungsprotokoll beinhaltete eine stufenweise Erhöhung der Belastung um 15 Watt alle 5 min mit dem Ziel einer Belastungsstufe von mindestens 60 Watt. Herzfrequenz, Blutdruck und



B Darstellung der Blutflussmessungen in der Aorta ascendens, der unteren Hohlvene (Fontan-Tunnel) und der oberen Hohlvene (SVC) in Ruhe (Baseline) und bei 45 Watt Belastung. Die Messungen erfolgten über jeweils 10 Sekunden. Der aortopulmonale Kollateralfuss wurde mittels folgender Formel berechnet: Fluss Aorta ascendens - (Fluss obere + Fluss untere Hohlvene).

Sauerstoffsättigung wurden hierbei kontinuierlich überwacht. Auf jeder Belastungsstufe erfolgten Messungen der Herzfunktion und der Blutflüsse in der Aorta ascendens sowie der unteren (entspricht dem Fontan-Tunnel) und oberen Hohlvene.

Was passiert unter körperlicher Belastung?

V-A Coupling – Die arterielle Elastance E_a unterschied sich zwischen Fontan-Patienten und gesunden Probanden sowohl in Ruhe als auch unter Belastung nicht signifikant. Die ventrikuläre Elastance war unter Ruhebedingungen in beiden Gruppen vergleichbar. Unter stufenweiser Belastung bis 60 Watt wurde in beiden Gruppen auch ein kontinuierlicher Anstieg der Ees beobachtet, allerdings lag die Ees bei 60 Watt in der Probandengruppe signifikant höher als in der Fontan-Gruppe (Ees 2.20 ± 0.99 vs 1.50 ± 0.81 mmHg/ml/m², $p=0.04$). Das Verhältnis E_a/E_{es} als Maß für das V-A Coupling war bereits in Ruhe in der Fontan-Gruppe signifikant höher als in der Probandengruppe und damit eingeschränkt (0.67 ± 0.20 vs 0.53 ± 0.20 , $p=0.04$) (Abbildung 3).

Zwar besserte sich unter Belastung das V-A Coupling auch in der Fontan-Gruppe signifikant (bei 60 Watt: 0.52 ± 0.20 , $p=0.008$), jedoch konnte in der Probandengruppe eine deutlichere Verbesserung des V-A Couplings unter Belastung beobachtet werden (bei 60 Watt: 0.32 ± 0.09 , $p<0.0001$), sodass der Unterschied zur Fontan-Gruppe hier nochmals ausgeprägter als unter Ruhebedingungen war.

Volumenbelastung durch Kollateralen – In der Gruppe der Fontan-Patienten lag der APC-Fluss in Ruhe bei 0.7 ± 0.5 l/min/m², was anteilig 20 ± 13 % des Flusses in der Aorta ascendens entspricht. Unter Belastung zeigte sich absolut gemessen keine Änderung des APC-Flusses (bei 60 Watt: 0.8 ± 0.6 l/min/m², $p=0.82$), allerdings lag der prozentuale Anteil am aortalen Blutfluss bei 60 Watt bei 13 ± 12 % und zeigte damit eine signifikante Abnahme im Vergleich zur Ruhemessung ($p=0.03$).

Was zeigt unsere Belastungsstudie?

Unsere Studie konnte zeigen, dass eine Belastungsuntersuchung im MRT mittels Fahrrad-Ergometer zuverlässig möglich ist und eine

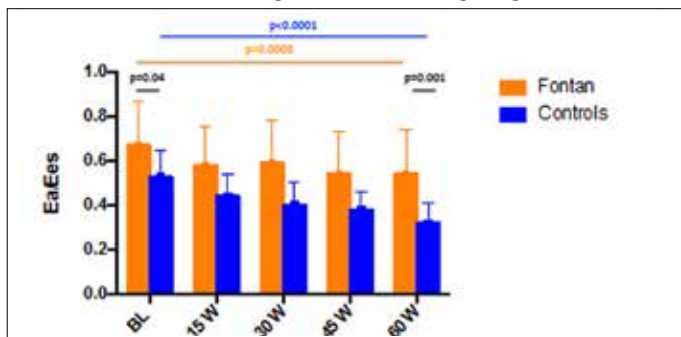


Abbildung 3: Graphische Darstellung des V-A Couplings (Quotient E_a/E_{es}) unter den verschiedenen Belastungsstufen. orange = Fontan-Patienten, blau = gesunde Kontrollgruppe. Darstellung des Mittelwerts ± 1 Standardabweichung. Bereits in Ruhe (Baseline, BL) war die mechanische Effizienz der Herzaktion in der Fontan-Gruppe eingeschränkt (d.h. E_a/E_{es} signifikant erhöht). Obwohl es auch bei den Fontan-Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des V-A Couplings kam, zeigte sich unter 60 Watt Belastung ein noch deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Evaluation der Ventrikelfunktion und Blutflussverhältnisse unter kontinuierlicher Belastung auch bei Fontan Patienten erlaubt. Folglich bietet die Ergometer-Belastung im MRT neue Einblicke in die komplexe Hämodynamik und kardiale Adaptation bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die in unserer Studie untersuchten Fontan-Patienten konnten trotz eines eingeschränkten V-A Couplings in Ruhe eine Verbesserung unter Belastung erreichen, welche primär durch einen Anstieg der ventrikulären Elastance (d.h. der Myokardkontraktilität) bedingt ist. Die Nachlast (systemarterielle Elastance) blieb wie bei gesunden Probanden über alle Belastungsstufen unverändert und scheint daher keinen negativen Einfluss auf die mechanische Effizienz der Herzaktion zu haben. Ferner konnte mit unserer Studie gezeigt werden, dass es unter Belastung zu keiner weiteren Zunahme des APC-Flusses kam. Daher ist anzunehmen, dass über diese Gefäße auch unter körperlicher Belastung keine zusätzliche Volumenlast für den Systemventrikel entsteht.

Unsere Ergebnisse könnten möglicherweise dabei helfen, frühzeitig eine beginnende Ventrikeldysfunktion und eine ineffiziente Herz-Gefäß-Interaktion zu erkennen und damit zu einer besseren Risikostratifizierung bei Fontan-Patienten beitragen.

Literatur:

- [1] Atz AM, Zak V, Mahony L, et al. Longitudinal Outcomes of Patients With Single Ventricle After the Fontan Procedure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:2735-2744.
- [2] Prakash A, Rathod RH, Powell AJ, McElhinney DB, Banka P, Geva T. Relation of systemic-to-pulmonary artery collateral flow in single ventricle physiology to palliative stage and clinical status. *The American journal of cardiology*. 2012;109:1038-1045.
- [3] Goldstein BH, Golbus JR, Sandelin AM, et al. Usefulness of peripheral vascular function to predict functional health status in patients with Fontan circulation. *The American journal of cardiology*. 2011;108:428-434.
- [4] Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, et al. Maladaptive aortic properties in children after palliation of hypoplastic left heart syndrome assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2010;122:1068-1076.
- [5] Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circulation research*. 1985;56:586-595.
- [6] Godfrey ME, Rathod RH, Keenan E, et al. Inefficient Ventriculoarterial Coupling in Fontan Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *Pediatric cardiology*. 2018;39:763-773.

Durchführende Stelle:

Abteilung für Kinderkardiologie, Kinderherzzentrum Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg

Projektleiter: Dr. Heiner Latus, Prof. Dr. Bettina Reich

Klinikdirektor: Prof. Dr. Dietmar Schranz (bis 03/2017),

Prof. Dr. Christian Jux (seit 04/2017)

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie im Jahr 2020 als Vortrag mit dem Titel: „**Exercise dependent changes in ventricular-arterial coupling and aortopulmonary collateral flow in Fontan patients - a real-time CMR study**“ vorgestellt.

kinderherzen forscht und fördert Forschungsvorhaben im Bereich der Kinderherzmedizin – mit Schwerpunkt Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie – und stellt im „**kinderherzen Research Report**“ Kliniken und Ärzten die Inhalte aktuell laufender sowie Ergebnisse abgeschlossener Projekte vor. Antragstellungen zu Forschungsvorhaben sind jeweils zum 31.03. und 30.09. eines Jahres einzureichen.

Impressum: V.i.S.d.P.: Jörg Gattenlöhner, Geschäftsführer **kinderherzen**; **Text:** Dr. Heiner Latus; **Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:**

Prof. Dr. Thomas Paul (Sprecher), Prof. em. Dr. Hellmut Oelert (stellv. Sprecher), Prof. Dr. Philipp Beerbaum, Prof. Dr. Felix Berger, Prof. Dr. Oliver Dewald,

Prof. em. Dr. John Hess, Prof. Dr. Dr. Christian Schlensak, Prof. Dr. Brigitte Stiller

Spendenkonto: Bank für Sozialwirtschaft

IBAN: DE47 3702 0500 0008 1242 00 | BIC: BFSWDE33XXX

kinderherzen – Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

Elsa-Brändström-Straße 21 · 53225 Bonn

Tel.: +49 (0) 228 | 42 28 0-0 · Fax: +49 (0) 228 | 35 57 22

Ansprechpartnerin: Tanja Schmitz · tanja.schmitz@kinderherzen.de

www.kinderherzen.de